



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61L 27/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 98/56431</b> <b>(43) Date de publication internationale: 17 décembre 1998 (17.12.98)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/01241 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 12 juin 1998 (12.06.98) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/07334 13 juin 1997 (13.06.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> BIO-PHARMEX HOLDING S.A. [LU/LU]; 38, avenue du X Septembre, L-2550 Luxembourg (LU). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> ASIUS, Jérôme [FR/FR]; Les Campagnes, Le Mas Neuf, Route de Saint Aunes, F-34130 Maugio (FR). FESSI, Hatem [FR/FR]; 40, rue d'Aubigny, F-69003 Lyon (FR). GOUCHET, Franck [FR/FR]; 8, allée des Chasseurs, F-45450 Donnery (FR). LAGLENNE, Bénédicte [FR/FR]; Les Campagnes, Le Mas Neuf, Route de Saint Aunes, F-34130 Maugio (FR). LAUGIER-LAGLENNE, Elisabeth [FR/FR]; 25-27, rue Tronchet, F-75008 Paris (FR). <b>(74) Mandataire:</b> ROUSSET, Jean-Claude; Cabinet Netter, 40, rue Vignon, F-75009 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title: IMPLANT FOR SUBCUTANEOUS OR INTRADERMAL INJECTION</b>		
<b>(54) Titre: IMPLANT INJECTABLE PAR VOIE SOUS-CUTANEE OU INTRADERMIQUE</b>		
<b>(57) Abstract</b>		
<p>The invention concerns an injection implant for filling up wrinkles, thin lines, skin cracks and scars, for reparative or plastic surgery, aesthetic dermatology, and for filling up gums in dental treatment. The invention concerns the use of biologically absorbable polymer microspheres or microparticles suspended in a gel. Said suspension is produced either ready-for-use or freeze-dried. The biological absorbability of the microspheres is controlled and enables the production of implants having well defined persistence and deliberately limited to 3 years.</p>		
<b>(57) Abrégé</b>		
<p>Implant injectable destiné au comblement des rides, ridules, dépressions cutanées et cicatrices, pour la chirurgie réparatrice ou plastique, la dermatologie esthétique, et au comblement des gencives pour la dentisterie. L'invention concerne l'utilisation de microsphères ou de microparticules de polymères bio-résorbables en suspension dans un gel. Cette suspension est présentée soit prête à l'emploi, soit sous forme lyophilisée. La bio-résorbabilité des microsphères est contrôlée et permet de réaliser des implants dont la rémanence est bien définie et limitée volontairement à 3 ans.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## IMPLANT INJECTABLE PAR VOIE SOUS-CUTANEE OU INTRADERMIQUE

5

La présente invention concerne un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique, destiné à être utilisé chez l'homme en chirurgie réparatrice ou plastique et en dermatologie esthétique, pour le comblement de rides, ridules, dépressions cutanées, cicatrices d'acné et autres cicatrices, ainsi qu'en dentisterie pour le comblement des gencives.

Jusqu'à ce jour, un certain nombre de produits ont été utilisés à cet effet. Chaque produit présente des avantages et des inconvénients.

Le gel de silicone (ou huile de silicone) est facile à utiliser. Cependant, on a constaté, après injection, la migration de gouttelettes de silicone dans les tissus situés au-dessous du point d'injection, par simple gravité. La silicone est fréquemment la cause d'inflammation chronique, de formation de granulomes, et même de réactions allergiques tardives. La silicone n'est pas biodégradable, et on la retrouve souvent dans le foie.

25

La pâte de Téflon est une suspension de particules de polytétrafluoréthylène (diamètre 10 à 100  $\mu\text{m}$ ) dans de la glycérine. Ce produit, dans de nombreux cas, a provoqué des infections séreuses sévères et chroniques, et a dû être retiré au bout de quelques mois des tissus dermiques et sous-dermiques pour la plupart des patients. Il a été également prouvé que des petites particules de polytétrafluoréthylène ont été retrouvées dans le foie.

Les suspensions de collagène ont été très largement utilisées dans les dix dernières années. Les résultats ont pourtant été assez décevants dans la mesure où le collagène est résorbé en 1 à 3 mois. On note également des réactions allergiques chez environ 2 % des patients. Il est enfin à noter que le collagène est d'origine bovine.

40

Les prélèvements biologiques du patient lui-même : l'idée était certes intéressante, mais l'expérience clinique a montré l'échec de la réimplantation des cellules graisseuses, qui sont absorbées et disparaissent en quelques semaines.

5

Un autre système consistait à ajouter du plasma du patient dans une gélatine de collagène d'origines bovine et porcine. Les résultats sont encore plus décevants, et le produit est d'origine animale.

10

Les gels de hyaluronate présentaient une bonne alternative de par leur bio-compatibilité et leur absence de toxicité. Ils sont par ailleurs largement utilisés en chirurgie oculaire. Cependant leur bio-résorbabilité rapide (maximum 2 mois) les rend inefficaces pour une utilisation en chirurgie plastique.

15

Les bioplastiques sont des particules de silicone polymérisées (diamètre 70 à 140  $\mu\text{m}$ ) dispersées dans la polyvinylpyrrolidone. Le produit a dû être retiré compte tenu de l'inflammation chronique et des réactions de rejet qu'il provoquait.

20

Les microsphères de polyméthylméthacrylate (PMMA) de diamètre 20 à 40  $\mu\text{m}$  en suspension soit dans une solution de gélatine, soit dans une solution de collagène. Le PMMA n'est pas biodégradable, mais on manque de recul pour savoir ce que cet implant donne après 5 ou 6 ans. Par ailleurs le vecteur reste une solution de collagène d'origine bovine, avec les problèmes d'allergie qu'on lui connaît.

30

Le but de l'invention est de remédier aux inconvénients des produits connus.

35

L'invention fait usage de microsphères ou de microparticules constituées d'un polymère neutre choisi pour son innocuité et déjà utilisé largement par l'industrie pharmaceutique que ce soit par voie orale ou par voie parentérale.

L'implant selon l'invention allie la commodité d'emploi sans manipulations préalables, la seringuabilité du produit, la résorbabilité en un temps contrôlé du polymère comme du gel vecteur, l'absence d'allergénicité du produit, qui rend tout  
5 test préalable inutile.

Les microsphères ou microparticules doivent avoir une bio-résorbabilité contrôlée assurant un temps de résorbabilité compris entre 1 et 3 ans. Cela signifie que le polymère se  
10 dégradera après injection in situ en composés de bas poids moléculaire qui seront éliminés de l'organisme par les processus naturels. En aucun cas un implant non résorbable ne paraît souhaitable. Il s'agit toujours d'un corps étranger placé dans un tissu vivant.

15

Les microsphères ou microparticules sont mises en suspension dans un gel. Elles doivent avoir un diamètre supérieur à 5  $\mu\text{m}$ , et de préférence supérieur à 20  $\mu\text{m}$ , afin de ne pas être absorbées par les macrophages. Elles devront avoir un  
20 diamètre inférieur à 150  $\mu\text{m}$ , et de préférence inférieur à 40  $\mu\text{m}$ , de façon d'une part à pouvoir être injectées par une aiguille fine et d'autre part à ne pas créer d'amas granuleux sous le doigt.

25 Deux familles de polymères répondent essentiellement à la définition précédente : les polycaprolactones (et en particulier les poly- $\epsilon$ -caprolactones), ainsi que les polylactides (acides polylactiques ou PLA), les polyglycolides (acides polyglycoliques ou PGA) et leurs copolymères (acides polylac-  
30 tiques-co-glycoliques ou PLAGA).

Compte tenu des nombreuses études déjà réalisées et de la bonne connaissance des produits, en particulier en matière de fabrication de microsphères et de résorbabilité, il paraît  
35 avantageux d'utiliser un mélange d'acide polylactique (PLA) et d'acide polylactique-co-glycolique (PLAGA). Les proportions de chacun de ces deux acides permettent de déterminer la rémanence du produit.

De nombreux essais ont également conduit à privilégier un polymère constitué par un acide poly-L-lactique (cristallin), un acide poly-D-lactique (amorphe), ou un mélange de ces deux acides. Sa masse moléculaire calculée par viscosimétrie est  
5 avantageusement comprise entre 70000 et 175000 Dalton, et de préférence entre 120000 et 170000 Dalton, une viscosité intrinsèque comprise entre 3 et 4 dl/g, et de préférence entre 3,35 et 3,65 dl/g, une rotation spécifique comprise entre -150 et -160°, un point de fusion compris entre 178,0  
10 et 190,1°C, une chaleur de fusion comprise entre 85,0 J/g et 90,0 J/g, une quantité de solvants résiduels < 0,01 % et une proportion de monomère résiduel (acide lactique) < 0,1 %. Un tel produit est disponible chez PURAC BIOCHEM à Gorinchem (Pays-Bas).

15 Les polymères synthétiques bio-résorbables ont été étudiés depuis une quinzaine d'années sous la direction de Michel VERT, directeur de recherches au C.N.R.S. Les premières utilisations cliniques des PLA ont débuté en 1981 pour  
20 diverses indications en traumatologie faciale. Les polymères d'acide lactique ont vu leur utilisation se systématiser dans le cadre des implants chirurgicaux bio-résorbables. Les applications médicales des PLA sont aujourd'hui diversifiées et étendues (chirurgie osseuse, chirurgie maxillo-faciale,  
25 formulations pharmacologiques à libération contrôlée : implants, microsphères, nanosphères, vaccins).

La dégradation des polymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique en milieu biologique se fait exclusivement par un  
30 mécanisme chimique d'hydrolyse non spécifique. Les produits de cette hydrolyse sont ensuite métabolisés puis éliminés par le corps humain. L'hydrolyse chimique du polymère est complète; elle intervient d'autant plus rapidement que son caractère amorphe est prononcé et que sa masse moléculaire  
35 est faible. Ainsi, le temps de résorbabilité peut être réglé en agissant sur la composition du mélange et/ou sur la masse moléculaire du ou des polymères. La biocompatibilité des polymères PLA et PLAGA en fait d'excellents supports pour la croissance cellulaire et la régénération tissulaire.

Les microsphères ou microparticules sont incluses dans un gel. Ce gel, utilisé comme vecteur pour maintenir les microsphères ou microparticules en suspension homogène, est résorbable en 2 mois environ, ce qui correspond au temps  
5 nécessaire à la création de fibroses autour des microsphères ou microparticules. Il est principalement constitué d'eau pour préparation injectable et d'un agent de gélification autorisé en injection : dérivés de la cellulose, et plus particulièrement carboxyméthylcellulose (CMC) à une concen-  
10 tration en masse de 0,1 à 7,5 %, et de préférence de 0,1 à 5,0 %. On peut également avoir recours à l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) qui est couramment utilisée en injection intra-oculaire dans le cadre des opérations de la cataracte. On peut également employer un acide hyaluronique de synthèse,  
15 utilisé pour les injections intra-oculaires et les injections sous-cutanées. Il est également possible d'utiliser des esters d'acide lactique, esters d'acide caproïque, etc.

La bonne dispersion des microsphères ou microparticules et  
20 l'homogénéité du gel seront assurées par l'utilisation d'un agent tensio-actif, choisi pour son innocuité et son emploi autorisé en sous-cutané et intra-dermique. On utilisera du polyoxyéthylène sorbitan monooléate (commercialisé sous la dénomination Tween 80) ou de l'acide pluronique.

25 Le produit peut être présenté en seringues stériles préremplies prêtes à l'emploi, et munies d'une aiguille, ou en flacons de suspension stérile. Il peut également être présenté dans un flacon contenant un lyophilisat accompagné  
30 d'une ampoule d'eau stérile (eau pour préparation injectable), ou dans une seringue préremplie à deux compartiments, l'un contenant le lyophilisat de microsphères ou microparticules, l'autre contenant de l'eau pour préparation injectable.

35 L'implant ne nécessite pas d'essai d'allergénicité. Il ne contient aucun produit d'origine animale.

Le protocole de fabrication de l'implant est décrit ci-après, dans le cas d'une suspension de microsphères prête à l'emploi.

- 5 A. Préparation de microsphères de polymère d'acide lactique. On utilise la technique classique par évaporation de solvant, ou la technique dite par précipitation contrôlée, ou toute autre technique permettant d'obtenir des microsphères de calibre voulu.
- 10 B. Préparation d'un gel de viscosité suffisante pour maintenir les microsphères en suspension. Cette viscosité sera adaptée en fonction de la granulométrie des microsphères et de la proportion de microsphères dispersées dans le gel.
- 15 Cette proportion sera de 50 à 300 g/l, et de préférence de 60 à 200 g/l.
- C. Répartition du gel dans les seringues ou dans les flacons, en atmosphère contrôlée (classe  $10^4$ ).
- 20 D. Stérilisation des flacons ou des seringues, ou utilisation d'un procédé rendant le produit fini apte à être injecté par voie sous-cutanée.
- 25 On décrit ci-après le protocole de fabrication dans le cas de microparticules de PLA lyophilisées, qu'il s'agisse du polymère L, du polymère D ou d'un mélange de ceux-ci.
- 30 A. Cryobroyage du PLA sous azote gazeux filtré à  $0,22\ \mu\text{m}$ , à une température inférieure à  $-80^\circ\text{C}$ , sur une grille de criblage de  $100\ \mu\text{m}$ .
- B. Tamisage des microparticules sur tamis en acier inoxydable de  $100\ \mu\text{m}$ .
- 35 C. Préparation du milieu de lyophilisation incluant la dissolution sous agitation de CMC (agent gélifiant), de mannitol apyrogène (agent cryoprotecteur), et de polysorbate (agent tensio-actif) dans de l'eau pour préparation injecta-



ble, filtration à 0,22  $\mu\text{m}$  de la solution obtenue sous azote gazeux filtré à 0,22  $\mu\text{m}$ , et stérilisation à l'autoclave pendant 20 minutes à 121,5°C.

5 D. Répartition des microparticules à raison de 100 mg par flacon de capacité nominale 4 ml.

E. Répartition du milieu de lyophilisation à raison de 1,05  $\pm$  0,05 g dans les flacons contenant déjà les microparticules d'acide polylactique.

10

F. Dispersion des microparticules dans le milieu de lyophilisation par un système de dispersion par ultrasons, afin d'obtenir une suspension homogène.

15

G. Prébouchage des flacons à l'aide de bouchons à piliers (spécifiques pour la lyophilisation), congélation rapide au dessous de -70°C, stockage des flacons congelés au dessous de -40°C, et enfin lyophilisation et bouchage automatique des flacons.

20

H. Capsulage et mirage des flacons, avant stérilisation par irradiation  $\gamma$ .

25 Bien entendu, il est possible de combiner les modes opératoires décrits ci-dessus, par exemple pour obtenir une suspension de microparticules prête à l'emploi, ou un lyophilisat de microsphères, les microparticules ou les microsphères étant constituées de l'un quelconque des polymères susmentionnés et de leurs mélanges.

30

#### EXEMPLE 1

2 g de PLA sont dissous dans 20 ml d'un solvant organique (acétate d'éthyle). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5 g de polyoxyéthylène sorbitan monooléate. Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 40  $\mu\text{m}$ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont

35

alors incluses dans un gel constitué d'eau et de CMC (0,5 % en masse). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

5    EXEMPLE 2

2 g de PLA sont dissous dans 20 ml d'un solvant organique (chlorure de méthylène). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5 g de polyoxyéthylène sorbitan monooléate. Une agitation modérée au vortex est maintenue  
10 jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 80  $\mu$ m. Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de CMC (0,5 % en masse). Après agitation modérée, on procède à la  
15 répartition.

EXEMPLE 3

2 g de PLA sont dissous dans 20 ml d'un solvant organique (chloroforme). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau  
20 contenant 5 g de polyoxyéthylène sorbitan monooléate. Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 50  $\mu$ m. Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans  
25 un gel constitué d'eau et de HPMC (1 % en masse). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

EXEMPLE 4

On procède au cryobroyage de 600 g d'acide polylactique, à  
30 une granulométrie finale comprise entre 20 et 100  $\mu$ m, avec une médiane à 40  $\mu$ m. Ces microparticules sont réparties à raison de 100 mg par flacon.

On fabrique 6,5 kg de milieu de lyophilisation en dissolvant  
35 97,5 g de CMC sodique, 276,25 g de mannitol apyrogène, et 6,5 g de polysorbate 80 dans qs 6,5 litres d'eau pour préparation injectable. Ce milieu est réparti à raison de 1 g par flacon.

Des essais sur l'animal (souris hairless et lapins néo-zélandais) ont été réalisés avec les produits des exemples 1 à 4. Les résultats sont identiques, et on observe durant les premiers deux mois, et dès le huitième jour après l'injection, l'apparition de cellules géantes entourant en réseau les cristaux d'acide polylactique puis leur transformation par création d'une fibrose qui reconstitue le tissu sous-cutané.

Revendications

1. Implant injectable pour l'administration humaine  
constitué de microsphères ou microparticules bio-résorbables  
5 en suspension dans un gel.
2. Implant selon la revendication 1, caractérisé en ce que  
les microsphères ou microparticules sont constituées d'au  
moins un polymère choisi parmi les poly- $\epsilon$ -caprolactone, les  
10 polymères d'acide lactique, les polymères d'acide glycolique  
et les polymères d'acide lactique co-glycolique.
3. Implant selon l'une des revendications 1 et 2, caracté-  
risé en ce que la proportion de microsphères ou microparticu-  
15 les dans le gel est de 50 à 300 g/l, et de préférence de 60  
à 200 g/l.
4. Implant selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisé en ce que les microsphères ou microparticules ont  
20 un diamètre moyen de 5 à 150  $\mu$ m, et de préférence de 20 à 80  
 $\mu$ m.
5. Implant selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisé en ce que les microsphères ou microparticules  
25 sont bio-résorbables en une période de 1 an à 3 ans.
6. Implant selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisé en ce que ledit polymère est un acide polylacti-  
que choisi parmi l'acide poly-L-lactique, l'acide poly-D-  
30 lactique et les mélanges de ceux-ci.
7. Implant selon la revendication 6, caractérisé en ce que  
l'acide polylactique a une masse moléculaire comprise entre  
70000 et 175000 Dalton, et de préférence entre 120000 et  
35 170000 Dalton, une viscosité intrinsèque comprise entre 3 et  
4 dl/g, et de préférence entre 3,35 et 3,65 dl/g, un pourcen-  
tage de monomère résiduel <0,1 % et un pourcentage de  
solvants résiduels <0,01 %.

8. Implant selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le gel inclut principalement comme agent de gélification la carboxyméthylcellulose (CMC) ou l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) à une concentration pondérale de 0,1 à 7,5 %, et de préférence de 0,1 à 5,0 %.
9. Lyophilisat obtenu par lyophilisation d'un produit selon l'une des revendications précédentes, et propre à reconstituer un implant injectable par adjonction d'eau pour préparation injectable.

END PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 98/01241

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61L A61F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 711 548 A (ETHICON INC) 15 May 1996 see claims; examples ---	1-6
X	WO 96 33751 A (W K ET ASSOCIES ; DEBACKER YVES (FR); VILLAIN FRANCK (FR); JALLET V) 31 October 1996 see claims ---	1
X	EP 0 251 695 A (COLLAGEN CORP) 7 January 1988 see claims; examples ---	1
A	EP 0 648 480 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 19 April 1995 see claims --- -/--	1-7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 1998

Date of mailing of the international search report

19/10/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 98/01241

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 258 028 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 2 November 1993 see claims ---	1-7
A	WO 93 13755 A (COLETICA) 22 July 1993 ---	
A	US 5 451 406 A (LAWIN TIMOTHY P ET AL) 19 September 1995 -----	



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01241

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0711548	A	15-05-1996	US 5599852 A	04-02-1997
			AU 696591 B	17-09-1998
			AU 3422395 A	02-05-1996
			BR 9504447 A	20-05-1997
			CA 2160767 A	19-04-1996
			DE 69501540 D	05-03-1998
			DE 69501540 T	04-06-1998
			JP 8206191 A	13-08-1996
			US 5728752 A	17-03-1998
WO 9633751	A	31-10-1996	FR 2733426 A	31-10-1996
			AU 5766796 A	18-11-1996
			FR 2733427 A	31-10-1996
EP 0251695	A	07-01-1988	US 4803075 A	07-02-1989
			AU 7467187 A	07-01-1988
			JP 1899011 C	23-01-1995
			JP 6022581 B	30-03-1994
			JP 63119772 A	24-05-1988
EP 0648480	A	19-04-1995	GB 2281861 A	22-03-1995
			AU 692457 B	11-06-1998
			AU 7300794 A	06-04-1995
			CA 2132368 A	22-03-1995
			JP 7204261 A	08-08-1995
			US 5766631 A	16-06-1998
			ZA 9407063 A	13-03-1996
US 5258028	A	02-11-1993	US 5571182 A	05-11-1996
			DE 3941023 A	13-06-1990
			GB 2227176 A, B	25-07-1990
			JP 2243160 A	27-09-1990
			JP 2694372 B	24-12-1997
			NL 8903049 A	02-07-1990
WO 9313755	A	22-07-1993	FR 2686250 A	23-07-1993
			AT 136773 T	15-05-1996
			DE 69302262 D	23-05-1996
			DE 69302262 T	19-09-1996
			EP 0621776 A	02-11-1994

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9313755 A		ES 2090969 T JP 7503001 T US 5658593 A	16-10-1996 30-03-1995 19-08-1997
US 5451406 A	19-09-1995	CA 2194909 A EP 0771179 A WO 9602209 A	01-02-1996 07-05-1997 01-02-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No

PCT/FR 98/01241

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61L27/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61L A61F A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 711 548 A (ETHICON INC) 15 mai 1996 voir revendications; exemples ---	1-6
X	WO 96 33751 A (W K ET ASSOCIES ;DEBACKER YVES (FR); VILLAIN FRANCK (FR); JALLET V) 31 octobre 1996 voir revendications ---	1
X	EP 0 251 695 A (COLLAGEN CORP) 7 janvier 1988 voir revendications; exemples ---	1
A	EP 0 648 480 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 19 avril 1995 voir revendications ---	1-7
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 258 028 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 2 novembre 1993 voir revendications ----	1-7
A	WO 93 13755 A (COLETICA) 22 juillet 1993 ----	
A	US 5 451 406 A (LAWIN TIMOTHY P ET AL) 19 septembre 1995 -----	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 98/01241

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0711548 A	15-05-1996	US 5599852 A	04-02-1997
		AU 696591 B	17-09-1998
		AU 3422395 A	02-05-1996
		BR 9504447 A	20-05-1997
		CA 2160767 A	19-04-1996
		DE 69501540 D	05-03-1998
		DE 69501540 T	04-06-1998
		JP 8206191 A	13-08-1996
		US 5728752 A	17-03-1998
WO 9633751 A	31-10-1996	FR 2733426 A	31-10-1996
		AU 5766796 A	18-11-1996
		FR 2733427 A	31-10-1996
EP 0251695 A	07-01-1988	US 4803075 A	07-02-1989
		AU 7467187 A	07-01-1988
		JP 1899011 C	23-01-1995
		JP 6022581 B	30-03-1994
		JP 63119772 A	24-05-1988
EP 0648480 A	19-04-1995	GB 2281861 A	22-03-1995
		AU 692457 B	11-06-1998
		AU 7300794 A	06-04-1995
		CA 2132368 A	22-03-1995
		JP 7204261 A	08-08-1995
		US 5766631 A	16-06-1998
US 5258028 A	02-11-1993	ZA 9407063 A	13-03-1996
		US 5571182 A	05-11-1996
		DE 3941023 A	13-06-1990
		GB 2227176 A, B	25-07-1990
		JP 2243160 A	27-09-1990
		JP 2694372 B	24-12-1997
WO 9313755 A	22-07-1993	NL 8903049 A	02-07-1990
		FR 2686250 A	23-07-1993
		AT 136773 T	15-05-1996
		DE 69302262 D	23-05-1996
		DE 69302262 T	19-09-1996
		EP 0621776 A	02-11-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Présenté conformément aux dispositions de l'article 17 de la Convention de Genève

Der internationale No

PCT/FR 98/01241

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9313755 A		ES 2090969 T	16-10-1996
		JP 7503001 T	30-03-1995
		US 5658593 A	19-08-1997
US 5451406 A	19-09-1995	CA 2194909 A	01-02-1996
		EP 0771179 A	07-05-1997
		WO 9602209 A	01-02-1996